Aus dem Ambulatorium der Medizinischen Klinik der
Universität Erlangen. Leiter: Professor Dr. Königer.

Beitrag zur Klinik der Granulocytopenien mit „Retikuloendotheliose".

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von
Elfriede Hartz
aus Elberfeld

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 12. 1937.

Köln 1938
Druckerei Georg Zimmermann, Köln, Zülpicher Wall 2

1939 №34

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen
lieben Eltern
in
Dankbarkeit
gewidmet!

Beitrag zur Klinik der Granulocytopenien mit „Retikuloendotheliose".

Das klinische Bild der Granulocytopenien ist ebenso wie die Krankheitsbilder der „Retikuloendotheliosen" immer noch unscharf begrenzt und in manches Dunkel gehüllt. Eine Orientierung über die heutige Literatur zeigt, daß noch zahlreiche strittige Punkte bestehen. Unter diesen Umständen erscheint die Veröffentlichung weiterer Fälle erwünscht. Ich habe daher gerne einer Anregung von Herrn Professor Königer entsprochen, folgenden Fall eingehender zu bearbeiten.

Die ersten Krankheitstage.

Eine 20jährige Handelsschülerin, die als Kind Scharlach gehabt hatte, sonst aber immer gesund gewesen war, konnte sich nach ihrer am 16. 11. 1935 erfolgten Heimkehr von England, wo sie ein halbes Jahr zur Ausbildung geweilt hatte, schwer „in unser Klima eingewöhnen". Sie fror sehr viel. Am 3. 12. 1935 suchte sie Herrn Prof. Königer in der Sprechstunde auf, da sie seit einer Woche eine Drüsenschwellung an der rechten Halsseite bemerkt hatte, welche keine besonderen Beschwerden machte.

Der Ernährungszustand war gut, die Hautfarbe etwas blaß. An der rechten Halsseite, von der Mitte der Clavicula bis herauf zum Kieferwinkel trat ein dicker Strang von harten, erbsen- bis kirschgroßen Drüsenschwellungen hervor, welche gut gegen die Umgebung abzugrenzen waren. Die Haut darüber war verschieblich und unverändert. Eine Druckschmerzhaftigkeit bestand nicht. Im Blute eine Leukopenie mit 3500 Leukocyten, davon 3% Eosinophile, 11% Stabkernige, 39% Segmentkernige, 32% Lymphocyten und 16% Monocyten. Die Blutsenkung betrug nur 9mm. Die Temperatur war leicht subfebril erhöht. Es fanden sich sonst keinerlei Drüsenschwellungen und eine Milzvergrößerung war nur angedeutet. Die Patientin gab an, daß sie in der letzten Zeit viel müde sei und daß sie durch Hin- und Herfahren zwischen Erlangen und Nürnberg, wo sie die Handelsschule besuchte, überanstrengt sei.

Die erste Diagnose lautete: Lymphomata colli dextri. Die Therapie bestand in täglich 2maligen Ganzwaschungen mit kaltem Wasser, möglichster Schonung und vitaminreicher Kost.

Am 5. 12. wurde eine Lungenaufnahme gemacht, da eine tuberkulöse Erkrankung differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen wurde. Das Röntgenbild zeigte aber nur einige alte Hilusknoten. Sonst waren Lungenfelder und Hili frei.

Am 6. 12. wurde die Probeexcision einer der geschwollenen Halsdrüsen vorgenommen. Auf diesen Eingriff hin änderte sich sehr schnell das Befinden der Patientin, indem am gleichen Abend die Temperatur auf 38° und in den folgenden Tagen bis über 40° stieg. Dabei heftige Kopf- und Gliederschmerzen.

Mit kühlen Umschlägen, Massage der Beine und Chiningaben von 0,2 alle 8 Stunden wurde keine Besserung erzielt. Aus diesem Grunde wurde die Patientin am 13. 12. in die Medizinische Klinik der Universität Erlangen aufgenommen. Bei der Aufnahme war die Patientin müde und matt, klagte über Kopfweh, schlechten Schlaf, mangelnden Appetit und Obstipation.

Befund: Dunkelhaariges kräftiges Mädchen. Fiebergesicht, Temp. 40,6°. Ziemlich guter Ernährungszustand. An der rechten Halsseite mehrere erbsen- bis kirschgroße, harte, verschiebliche, nicht druckempfindliche Drüsenschwellungen. Erster Herzton an der Spitze nicht rein. Milz palpabel, Leber am Rippenbogen palpabel. Puls 105, mittelkräftig, Blutdruck 120/65.

Hämoglobin	53%
Färbeindex	0,66
Erythrocyten	4080.000
Leukocyten	4100
Eosinophile	0%
Stabkernige	19%
Jugendliche	7%
Segmentkernige	18%
Kleine Lymphocyten	37%
Große Lymphocyten	16%
Monocyten	3%.

Harnbefund: E -, Z -, Diazo -, Urobilinogen (+)
Sediment o.B. Wa - R im Blut negativ.

In den nächsten Tagen blieb die Temperatur über 40°, obwohl am ersten Tag die Chininmedikation von 3mal 0,2g noch fortgeführt und danach viel kalte Wickel und Waschungen angewandt wurden. Auch im Allgemeinbefinden trat keine wesentliche Änderung ein. Bis zum 16. 12. wurden an Schlafmitteln: Eine Tablette Noktal, zwei Tabletten und ein Zäpfchen Somnacetin und am 14. ein Zäpfchen Pyramidon-Medinal gegeben.

Während des hohen Fiebers in den zehn Tagen vom 6. bis zum 16. 12. verschwanden die Halsdrüsenschwellungen fast völlig und es trat eine stärkere Milzschwellung auf. Die Leukocytenzahl und Zusammensetzung hielt sich dabei ungefähr auf gleicher Höhe.

Überblickt man den Verlauf der Erkrankung bis zu diesem Tage, so kommen differentialdiagnastisch sowohl das Pfeiffer'sche Drüsenfieber als auch eine Lymphogranulomatose in Betracht; gegen eine Monocytenangina sprach die Leukopenie.

Das Krankheitsbild des **Pfeiffer'schen Drüsenfiebers** wurde im Jahre 1889 zum ersten Male von Emil Pfeiffer beschrieben. Es umfaßt fieberhafte Krankheiten mit mehr oder weniger ausgesprochenen, generalisierten Lymphdrüsenerkrankungen und Veränderung des Blutbildes im Sinne einer Lympho-Monocytose, welche hauptsächlich das kindliche Lebensalter betreffen.

E. Glanzmann, welcher in den Jahren 1928/30 in Bern eine Drüsenfieberepidemie beobachtete, schreibt in einer Monographie, betitelt: Das lymphämoide Drüsenfieber, daß die Ätiologie unbekannt sei und die Inkubationszeit bis zu 3 Wochen dauern könne. Er beobachtete auch Fälle, bei denen bis zu 4 Wochen Zeichen eines allgemeinen Unwohlseins als Prodomalerscheinungen vorausgingen und dann die Krankheit plötzlich mit Fieber und Begleitsymptomen, wie Gliederschmerzen, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit, genau wie in unserem Falle, einsetzte. Milz- und Lebervergrößerung sind ebenfalls dabei beobachtet worden. Die Blutleukocytenzahl ist zwar in der Regel vermehrt, doch sind auch Fälle mit Leukopenie beobachtet worden. Das Charakteristische für das Pfeiffer'sche Drüsenfieber ist die Vermehrung der Lym-

phocyten und Monocyten auf Kosten der Neutrophilen im morphologischen Blutbild, was auch in unserem Falle zutraf.

In der ursprünglichen Schilderung von Pfeiffer sind Achsel- und Leistendrüsen nicht mit Schwellung betroffen, deshalb schließt deren Fehlen die Diagnose: Pfeiffer'sches Drüsenfieber nicht aus. Zugunsten dieser Diagnose spricht ferner noch die Jahreszeit, da Glanzmann ausdrücklich hervorhebt, daß Herbst und Frühling bevorzugt seien für das Auftreten der Erkrankung.

Wenden wir uns nun dem zweiten differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Krankheitsbild, der Lymphogranulomatose zu.

Die **Lymphogranulomatose** stellt ein ätiologisch noch unklares Krankheitsbild, dar, welches der englische Arzt Hodgkin im Jahre 1832 zum ersten Male beschrieb. Die äußeren Erscheinungen sind ausgebreitete Lymphdrüsenschwellung, Milztumor, Anämie und Kachexie. Virchow trennte 1842 die Formen, welche ein leukämisches Blutbild zeigten (lymphatische Leukämie) und Cohnheim 1865 die sonst der Leukämie wesensgleichen Erkrankungen ohne leukämisches Blutbild von den typischen Krankheitsbildern der Lymphogranulomatose ab.

Die beiden wichtigsten Eigenschaften sind die generalisierte Lymphombildung und ihre Beschaffenheit als spezifisches Granulationsgewebe, welches besonders durch die von Paltauf und Sternberg entdeckten, sogenannten Sternberg'schen Riesenzellen gekennzeichnet ist.

Klinisch verläuft die Lymphogranulomatose meist so, daß zuerst eine Lymphknotenschwellung am Halse auftritt, wie sie auch bei unserem Falle zuerst in Erscheinung trat. Die Drüsenschwellung kann mit den gleichen Symptomen, wie sie bei unserem Falle beobachtet wurden, einhergehen. Eine Milzschwellung mäßigen Grades ist die Regel. Meist ist im Anfang die Temperatur nicht sehr hoch, doch wurden ganz uncharakteristische Temperaturen beobachtet. Im Blut besteht meist eine polynukleäre Leukocytose, doch sind bei einem nicht unerheblichen Teil der beobachteten Fälle Leukopenien beobachtet worden. In der Regel sind dabei die Lympho-

cyten vermindert. Den Ausschlag gibt jedoch erst der Nachweis des spezifischen Granulationsgewebes in einer excidierten Drüse. Aus diesem Grunde wurde auch in unserem Falle, wie schon gesagt, die Probeexcision einer der geschwollenen Halslymphdrüsen vorgenommen, und auf diesen Eingriff hin reagierte die Patientin nun mit einer plötzlichen Exacerbation der Krankheitserscheinungen, wie sie bei der Lymphogranulomatose häufig beobachtet, in den Lehrbüchern aber noch nicht genügend erwähnt wird.

Die excidierte Drüse wurde im pathologisch-anatomischen Institut der Universität Erlangen untersucht und es wurde nur eine ganz unspezifische Lymphadenitis mit kleinen Lymphocyten und reichlich Plasmazellen und Retikulumzellen festgestellt.

Dieser Befund schließt schließt jedoch die Diagnose Lymphogranulomatose noch nicht aus, schreiben doch Jagic und Klima bezüglich der Probeexcision: „Vor dem spezifischen lymphogranulomatösen Granulationsgewebe werden mitunter unspezifische Veränderungen in den Lymphknoten angetroffen und erst später vorgenommene Untersuchung bringt eindeutige Ergebnisse".

Somit war bis zum 16. 12. auch eine Lymphogranulomatose bei unserem Fall nicht auszuschließen.

Weiterer Krankheitsverlauf.

Am 16. 12. begannen schwere ulcerative Prozesse in der Gegend der Tonsillen, an den Lippen und an der Vagina sich sehr schnell auszubilden. Es erschienen dicke, graugelbliche Beläge auf den befallenen Schleimhautpartien.

Die Patientin fühlte sich dabei sehr elend, litt unter starken Schmerzen und machte einen schwerkranken Eindruck. Der Blutdruck betrug 100/55. Es wurden eine Tablette und 0,1 gr. (2 ccm) Redoxon subk. gegeben und am anderen Morgen war das Fieber weg, die Temperatur 37,6°. Es wurden weiter 2 Tabletten Redoxon verabreicht und 30 ccm Eigenblut intramuskulär gespritzt. Die Temperatur stieg wieder auf 39,4°.

Es sind sowohl bei dem Pfeiffer'schen Drüsenfieber als auch bei Lymphogranulomatose und Monocyten-Angina schwere ulcerative Tonsillitiden beobachtet worden, aber das Befallensein verschiedener Schleimhäute mußte jetzt doch bei der bestehenden Leukopenie mit relativer Verminderung der granulierten Elemente den Gedanken vornehmlich an ein anderes Krankheitsbild, nämlich an die **Agranulocytose**, nahelegen.

Diese Annahme wurde gestärkt, als am 18. 12. die Leukocytenzahl auf **2400** sank mit einem Prozentgehalt von 12 Stabkernigen, 29 Segmentkernigen, 45 kleinen und 5 großen Lymphocyten, 4 Monocyten und 5 Jugendlichen.

Es wurden sofort Gegenmaßnahmen ergriffen und 10 ccm Nukleotrat i. m., 5 ccm Hepracton i. m. und 1 ccm = 0,05 Cebion subc. gespritzt.

Die Leukocytenzahlen stiegen daraufhin zwar wieder auf das vorherige Niveau, doch trat eine unerwünscht starke Fieberreaktion ein (40,7°) und die Patientin litt unter stundenlang anhaltendem, qualvollen Würg- und Brechreiz. Nukleotrat wurde deshalb abgesetzt; in den folgenden Tagen bekam die Patientin täglich 2 mal einen Eßlöffel Ferro-Hepatrat. Redoxon wurde weiter gegeben. Die Temperatur schwankte um 39°.

Am 21. 12. sanken erneut die Leukocytenwerte. Am 22. und 23. 12. wurden je 2 ccm Omnadin appliziert. Aber auch dieses Reizmittel wurde von der Patientin nicht vertragen. Sie reagierte mit Fieberanstieg und klagte über starke Schmerzen an den Injektionsstellen. Die Schleimhautprozesse heilten langsam ab.

Am 24. 12. sank die Temperatur auf 37,5°, aber auch die Leukocytenzahl auf **1400** mit 2% Eosinophilen, 5% Jugendlichen, 18% Stabkernigen und 30% Segmentkernigen, 3% Monocyten und 47% Lymphocyten.

Der Temperatursturz ist wohl so zu deuten, daß der Organismus nicht immer die Kraft hatte, eine höhere Temperatur aufrecht zu erhalten. Nun nahm auch die Milzschwellung wieder ab, aber zugleich kehrte die Drüsenschwellung an der rechten Halsseite wieder.

Mit einer Temperatursteigerung auf 39° stiegen in den folgenden Tagen auch die Leukocytenwerte in geringem Maße an.

Am 27. 12. wurden wieder 6 ccm Nukleotrat gegeben, worauf sofort die Temperatur auf 40,0° stieg und sich die gleichen Beschwerden wie nach der ersten Nukleotratinjektion bei der Patientin, dazu noch Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle, einstellen.

Trotz der Herabsetzung der Dosis auf 3 ccm und 2 ccm rief das Nukleotrat in den folgenden 10 Tagen immer wieder unerwünscht starke Fieberreaktionen und zuletzt tagelang bestehenden Würg- und Brechreiz hervor, und die Reizwirkung auf das Knochenmark war eine sehr geringe.

Vom 7.1.36 an wurde deshalb das Nukleotrat wieder abgesetzt und von da ab war eine tägliche Abnahme der Drüsenschwellung, zugleich aber wieder neue Abnahme der Leukocyten bei Temperaturen von 38-39° und wieder stärkere Milzschwellung festzustellen.

	6. 1.		12. 1.
Leukocyten	3700	—	1200
Myeloplasten	2%	—	—
Jugendformen	3%	—	7%
Stabkernige	30%	—	24%
Segmentkernige	22%	—	15%
Monocyten	3%	—	—
Lymphocyten	40%	—	54%

Nach Wiederaufnahme der Nukleotratbehandlung vom 13. 1. ab, trat wiederholt hohes Fieber mit äußerst heftigen Schüttelfrösten und Brechneigung bei Dosen von 2-4 ccm auf und die Leukocytenwerte stiegen nicht an. Herr Prof. Königer wandte sich deshalb an den Begründer des Krankheitsbegriffes der Agranulocytose, Herrn Prof. Werner Schultz, Berlin, und schilderte ihm den Fall und bat um Raterteilung für die Weiterbehandlung. Herr Prof. Schultz hielt den Fall für eine **symptomatische** Agranulocytose bei subleukämischer Lymphadenose und riet, Nukleotrat abzusetzen und statt dessen eine vorsichtige Lebertherapie per os oder eventuell Campolon-Injektionen zu applizieren. Er betonte jedoch, daß auch hiervon nicht viel zu erhoffen sei.

Es wurden nun am 18. 1. 2 ccm Hepracton i. m. gegeben, worauf die Patientin prompt wieder mit 40,4° Fieber reagierte. Die Patientin klagte über starke Trockenheit im Munde. Die Zunge zeigte tiefe Rhagaden, die Tonsillen waren nicht vergrößert, die früheren Geschwüre abgeheilt.

In den nun folgenden Tagen wurde die Patientin immer elender. Sie litt unter starkem Zittern der Körpermuskulatur. Die Haut nahm subikterische Farbe an. Im Gesicht bildeten sich flache, linsengroße Knötchen, die aussahen wie leukämische Infiltrate, aber bald wieder verschwanden.

Am 24. 1. wurde eine Bluttransfusion von 350 ccm gemacht, welche gut vertragen wurde. In den nächsten Tagen folgte jedoch ein schneller Verfall mit zunehmender Bewußtlosigkeit und Austrocknung. Der Puls wurde schneller und unregelmäßiger. Eine in der staatlichen bakteriologischen Untersuchungs-Anstalt, Erlangen, vorgenommene Untersuchung des Blutes ergab, daß das Blut steril war.

Unter den Zeichen einer Broncho-Pneumonie starb die Patientin am 29. 1. 1936.

Die klinische Diagnose lautete: Agranulocytose, evtl. symptomatisch bei aleukämischer Lymphadenose. — —

Die Agranulocytose.

Ich schildere nun zunächst die bisherige Entwicklung des Krankheitsbegriffes der Agranulocytose.

Als erster berichtete Prof. W. Schultz am 3. 7. 1922 im Verein für Innere Medizin und Kinderheilkunde zu Berlin über „Gangräneszierende Prozesse und Defekte des Granulocytensystems". Er hatte fünf Fälle von akuter hochfieberhafter Erkrankung mit tiefgreifenden nekrotisierenden Schleimhautprozessen mit anormaler Niedrigkeit der Blutleukocytenzahlen und fast völligem Fehlen der polynukleären neutrophilen Leukocyten beobachtet. Die Fälle waren sämtlich tödlich verlaufen und zwar drei nach einer Krankheitsdauer von 3-4 Tagen und zwei nach 1-2 Wochen.

Die Ursache war unklar. Bakteriologisch wurden wechselnde Befunde erhoben. Aus den Obduktionsbefunden war im Knochenmark mikroskopisch das Markanteste der fast

völlige Schwund der neutrophilen und eosinophilen Leukocyten und Myelocyten.

Schultz neigte damals der Ansicht zu, daß es sich hier um eigenartige Infekte mit tiefgreifenden Knochenmarksschädigungen im Bereich des Granulocytensystems handelte, als deren Wirkung eine katastrophale Widerstandsunfähigkeit der Gewebe gegenüber bakteriellen oder sonstigen Schädlichkeiten manifest wurde und gab der Erkrankung den Namen Agranulocytose.

Der letale Ausgang wurde in allen Fällen durch Pneumonien beschleunigt.

Versé hat die von Schultz beobachteten Fälle seciert und festgestellt, daß nirgends Lymphdrüsen und nur bei den älteren Fällen Milz und Leber geschwollen waren, wo auch kleine periportale Rundzelleninfiltrate auftraten. Im Knochenmark waren Megakariocyten reichlich.

Dieser Veröffentlichung folgten weitere von U. Friedemann und H. Hirschfeld, welche zwei ähnliche Krankheitsfälle sahen.

In beiden Fällen lagen hoch fieberhafte Erkrankungen vor. Die eine Patientin hatte eine schwere grangränescierende Angina, die andere bot insofern besonderes Interesse, als sie zeigte, daß die Angina sicher nicht das Primäre, sondern nur Ausdruck der durch Leukocytenmangel bedingten Herabsetzung der Immunität war. Die Patientin hatte nur schmierige Beläge auf den Tonsillen, degegen Panophtalmie des rechten Auges und Panaritien an den Fingern, die jegliche entzündliche Reaktion von Seiten des Gewebes vermissen ließen.

In beiden Fällen waren die Leukocytenzahlen sehr niedrig: 800-1200. Dabei wurden sehr wenig Neutrophile und im ersten Fall einzelne sichere Myeloblasten gezählt. Die Sektion ergab hochrotes Knochenmark mit zahlreichen Myeloblasten.

Die von W. Schultz veröffentlichten Fälle wurden 1923 durch einen Bericht von Alice Leon ergänzt. Danach sind Symptome der Agranulocytose folgende: Plötzliche Erkrankung unter hohem Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl. Sehr bald auftretende Affektionen der Rachenteile. Keine Haut-

blutungen. Nach einigen Tagen ikterische Verfärbung. Keine oder nur geringe Drüsenschwellung. Milz und Leber nicht oder nur mäßig vergrößert. Der Blutbefund ist schon im Beginn charakteristisch: Verminderung der Gesamtleukocyten zahlen auf 1800 bis 100, wobei vor allem die Granulocyten- auf 0 herabgesetzt sein können, während die absolut auch hochgradig verminderten lymphoiden Elemente 68-100 % aller weißen Blutzellen betragen. Das rote Blutbild ist dabei intakt-

Im folgenden Jahre 1924 berichtete Else Petri über schwere Veränderungen des gesamten Verdauungstraktus bei der sogenannten Agranulocytose.

Im gleichen Jahre veröffentlichte U. Friedemann vier Fälle von Angina agranulocytotica, wie er die Agranulocytose nennt.

Die erste Patientin erkrankte 14 Tage vor der Aufnahme des Befundes mit Halsschmerzen. Die linke Tonsille war zuerst belegt und zerfiel dann geschwürig. Es bestand mittelhohes Fieber. Am linken Oberschenkel bildete sich ein pflaumengroßes Ulcus und am linken Zeigefinger ein Panaritium. Beide waren reaktionslos gegen die Umgebung abgegrenzt. Rachen und Zunge waren stark ausgetrocknet. Es bestand keine Milz- und Leberschwellung. Im Gegensatz zu den bisher genannten Fällen bestand eine hochgradige Anämie mit 2,5 Mill. Erythrocyten mit einem Hämoglobingehalt von 45 %.

Leukocyten	800—1000
Polymorphkernige	2 %
kleine Lymphocyten	48 %
große Lymphocyten	36 %
atypische Zellen	14 %

Die Sektion ergab eine Unterfunktion des Knochenmarks. Es fanden sich neben Fettmark nur spärliche Erythrocyten und Leukocyten.

Die zweite Patientin erkrankte mit Fieber und Erbrechen. Am zweiten Tage kamen Halsschmerzen, am vierten Diarrhoe hinzu. Die Tonsillen waren grau-weiß, die Zunge borkig belegt. An der Vulva bestand ein flaches reaktionsloses Ulkus. Temperatur 38°, Leukocyten 400. - Die Temperatur stieg bis 40°. Bakteriologisch wurde im Blute Bazillus pyocyaneus

festgestellt. Am fünften Tage starb die Patientin. Die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks ergab einen normalen Befund.

Die dritte Patientin erkrankte drei Monate nach einer antisyphilitischen Kur und starb mit allen Zeichen einer Agranulocytose.

Die vierte Patientin erkrankte an Agranulocytose, nachdem sie 20 Jahre lang an Gelenkrheumatismus gelitten hatten und 15 Jahre lang magenleidend gewesen war. Sie starb 4 Wochen nach Beginn der Erkrankung.

Die beiden letzten Fälle würden wir heute vielleicht zu den durch Medikamente verursachten Agranulocytosen, auf welche ich später eingehen werde, rechnen. Die Sektion des 4. Falles ergab eine auch schon intra vitam erkannte, etwas derbe Vergrößerung der Milz und ebenfalls eine Vergrößerung der Leber. Am Dünndarm waren zahlreiche pigmentierte Stellen, die den Peyer'schen Plaques entsprachen. An der Bauhin'schen Klappe bestand eine fünfmarkstückgroße ulcerierte Stelle. Das Knochenmark war von normalem Aussehen und die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab keine Besonderheiten. Typhusbazillen konnten nicht nachgewiesen werden.

Friedemann wirft am Schluß die Frage auf, ob bei der Agranulocytose die Veränderung des Blutbildes eine Folge der Angina ist, oder ob diese sich erst auf dem Boden einer vorher bestehenden Agranulocytose entwickelt.

Heute ist diese Frage dahingehend beantwortet, daß ein Gewebe, welches nicht von Granulocyten durchspült wird, Infekten gegenüber widerstandslos ist. Es ist erklärlich, daß die Tonsillen, die in ihren Krypten fast immer Infektionserreger bergen, in den meisten Fällen zuerst betroffen werden.

Zadeck erkannte schon im Jahre 1925, daß die Angina **keine** „conditio sine qua non" ist und erklärte ihre Häufigkeit bei Agranulocytose in dem eben angeführten Sinne. Aetiologisch nimmt er eine toxische Schädigung des Blutes und der blutbildenden Organe mit besonderer Affinität zum Granulocytensytem an. Er beobachtete einen Fall von Agranulocytose **ohne** Halserkrankung und einen Fall, bei dem

das Knochenmark zeitweise ein agranulocytotisches Bild aufwies und sich dann wieder erholte.

Es war schon vorher von Lauter ein Fall beschrieben worden, der in Heilung überging, in deren Verlauf eine Steigerung der Leukocyten mit Linksverschiebung nach Arneth auftrat. Damit ist bezüglich der Pathogenese ausgeschlossen, daß eine konstitutionell präformierte Hypoplasie des Granulocytenapparates, wie sie z. B. Türk 1907 in einem Fall von Staphylokokkensepsis mit Leukopenie (s. unten) angenommen hatte, bei den von Agranulocytose betroffenen Individuen vorliegt. Zadek nimmt vielmehr an, daß individuell Disponierte unter Einfluß irgend eines Bakteriums oder Toxins mit einer tiefgreifenden, zuweilen reparationsfähigen Schädigung des Granulocytenapparates reagieren.

Er, sowie Lauter, beobachteten neben der Agranulocytose eine Anämie, wie ja auch schon Friedemann sie bei Agranulocytose beobachtet hatte. Zadek sagt, daß wenn die Krankheit nicht in wenigen Tagen verläuft, sich eine nicht unbeträchtliche hypochrome Anämie ausbilden kann.

Da klinisch-hämatologisch mannigfach differierende Beobachtungen gemacht wurden, welche nur bezüglich des Granulocytendefektes und der dadurch bewirkten Widerstandslosigkeit der Gewebe übereinstimmten, sieht Zadek kaum einen Grund, die Agranulocytose als selbständiges Krankheitsbild aufrecht zu erhalten, besonders, da auch bei septischen Infekten manchmal atypische Reaktionen des leukocytären Apparates vorkommen. Als Beweis führt er die Monocyten-Angina und benigne Formen der akuten Lungentuberkulose an, bei denen agranulocytoseähnliche Blutbilder ohne nachweisbare Sekundär-Infektion monatelang bestanden, um schließlich normalen Blutbildern Platz zu machen.

Zadek ist der Meinung, daß es sich bei den als Agranulocytose bezeichneten Fällen um Sepsis gehandelt habe. Bestärkt in dieser Meinung hat ihn die Beobachtung eines Falles, bei dem neben einer Sepsis, die mit sekundären Eiterungen an den Mittelohren und dem Brustfell einherging, bei einer allgemeinen Leukocytose eine elektive Schädigung des Granulocytenapparates bestand. Auch der zuweilen nach-

weisbare Ikterus und Milztumor werden von ihm für Zeichen einer Sepsis gehalten. Lauter ist ebenfalls der Ansicht, daß die Natur der Erkrankung eine septische ist.

Schon im Jahre 1907 hatte Türk einen Fall von Staphylokokkensepsis beschrieben, bei dem eine Leukopenie mit 940 Leukocyten und völligem Schwund der Granulocyten aus dem Blut bestand. Im Knochenmark schienen Lymphocyten und Plasmazellen in einer den Raum kaum füllenden Anzahl, also nicht als Infiltration, an Stelle der geschwundenen Granulocyten getreten zu sein.

Türk vermutete, daß Menschen mit Status lymphaticus ein minderwertiges Granulocytensystem haben.

Der von Türk beschriebene Fall wurde 1935 von Schultz unter „Panmyelophtise" erwähnt.

David beobachtete 1925 einen Fall, der mit hochgradiger Anämie und Granulocytopenie bezw. Leukopenie einherging, bei dem aber die Sektion ergab, daß eine Aplasie des leukopoetischen Apparates im Knochenmark nicht festzustellen war und trotz intensiver produktiver Reaktion des Knochenmarks — reichlich Normo- und Megaloblasten — im peripheren Blut eine Anämie (1,07 Millionen Erythrocyten, Hämoglobin 20%) bestand.

Daraus schließt David, daß es drei verschiedene Orte sind, an denen eine Störung der Blutregulation stattfinden kann: erstens die Bildungsstätte, zweitens im peripherischen Blut selbst und drittens an der Grenze beider, an der Stelle der Ausschwemmung.

Schon Jagic und Spengler beschrieben septische Erkrankungen, bei denen trotz myeloischer Reaktion des Knochenmarks eine Ausschwemmung von jugendlichen Elementen der Granulocytenreihe ausblieb.

Licht und Hartmann halten es für zweckmäßig an dem von Schultz gesonderten Bilde der Agranulocytose festzuhalten. Sie geben zu, daß die Differentialdiagnose gegen die aleukämische Lymphadenose Schwierigkeiten bereiten kann. An die aleukämische Lymphadenose ist nach Licht und Hartmann zu denken, wenn im Blutausstrich pathologische Lymphzellen, bei histologischer Untersuchung im

Knochenmark, Leber, Milz und Lymphdrüsen lymphozytäre Wucherungen festgestellt werden. Sie ziehen ferner differentialdiagnostisch das Krankheitsbild der Türk'schen lymphatischen Reaktion in Erwägung, bei welchem die Gesamtleukocytenzahl eine extreme Verringerung zeigt, aber der Allgemeinzustand und Ausgang günstig sind.

In einer Veröffentlichung desselben Jahres weisen Schultz und Jakobowitz es zurück, daß die Agranulocytose den septischen Erkrankungen zuzurechnen sei. Sie glauben auch nicht an die Annahme von Zadek, es handle sich um eine biologische Abart individuell abnormer Reaktionsweise des Granulocytenapparates; denn gerade die von Zadek für seine Auffassung herangezogene Analogie der Monocytenangina ist unzutreffend, da Fälle beschrieben worden sind, bei denen ein und dasselbe Individuum einmal mit Monocytose, bei einem neuen Infekt mit Polynukleose reagierte.

Schultz und Jakobowitz rechnen die von Lauter, Zadek, Bantz und David unter Agranulocytose beschriebenen Fälle, die von den ursprünglich für die Erkrankung aufgestellten Kriterien abweichen, nicht zu dem Krankheitsbild der Agranulocytose.

In ihrer Ansicht, daß die tonsillären Symptome ein Beweis dafür sind, daß es sich um eine schwere Allgemeinerkrankung handelt, stimmen Schultz und Jakobowitz mit Fein überein, der schon 1921 die Angina als Zeichen einer Allgemeinerkrankung aufgefaßt haben wollte und den Namen „Anginose" vorschlug.

Sie stellten zugleich fest, daß neben dem für Agranulocytosecharakteristischen Schwund der Granulocyten im Knochenmark eine Endothelwucherung und in der Milz eine mäßige Wucherung der Retikuloendothelien vorhanden war.

Im Jahre 1926 befaßte sich Feer eingehend mit der Frage der Agranulocytose. Er hatte im Laufe von 10 Jahren im Baseler Bürgerhospital 186 Patienten beobachtet, bei denen die Leukocytenwerte bei den verschiedensten Krankheiten 3000 und weniger betrugen. Mit starker Verminderung der

Granulocyten gingen einher:

36 Fälle von perniciöser Anämie
Leukocyten 900, Segmentkernige 14,3 %
2 Fälle von aleukämischer Lymphomatose
Leukocyten 2400, Segmentkernige 13,6 %
1 Fall von Morbus Banti (fraglich)
Leukocyten 700, Segmentkernige 7 %
8 Fälle von Sepsis
Leukocyten 300, Segmentkernige fast 0.

Ferner akute Endokarditis, Arthritis, Myokarditis, Hydronephrose, Pyelonephritis und chronische Allgemeininfektion.

Der fragliche Fall von Morbus Banti wurde geheilt. Es ist dies wie bei Lauter ein geheilter Fall von stärkster Leukopenie.

Feer beschreibt u.a. einen Fall von Sepsis ohne haemorrhagische Diathese und ohne kardiale Symptome mit 6 % Segmentkernigen. Er weist auf die Fälle von Türk und Zadek und schließt daraus, daß es haltbare differentialdiagnotische Merkmale zwischen Sepsis und Agranulocytose nicht gibt, sondern nur fließende Übergänge.

Er schlägt vor, den Symptomenkomplex der Agranulocytose als „Sepsis agranulocytotica" zu bezeichnen.

Im Jahre 1927 veröffentlicht Hirsch sechs Fälle von Agranulocytose. Auch er ist der Meinung, daß es sich dabei um eine Infektion, deren Erreger noch unbekannt ist, handelt, und die Myelopoese durch diesen Erreger geschädigt wird. Hirsch glaubt, daß die Agranulocytose nur eine besondere Gruppe in der Krankheit ist, die Frank als aleukämische Anämie bezw. Aleukie bezeichnet.

Der gleichen Ansicht sind auch Licht und Hartmann.

Nach Hirsch tritt die Agranulocytose in ihrer reinen von Schultz beschriebenen Form dadurch hervor, daß bei ihr keine haemorrhagische Diathse bezw. Thrombopenie zu finden ist, was bei der Frank'schen Aleukie, deren charakteristischer Symptomenkomplex die Panmyelophtise ist, immer der Fall ist. Als besseren Namen schlägt er vor: „Hypogranulocytose".

Köhler fand bei Agranulocytose mit normalem roten Blutbild im Knochenmark schon verminderte Normoblasten. Daraus

kann man schließen, daß bei längerer Krankheitsdauer sich eine Anämie entwickelt. Dies entspricht auch der Anschauung Naegeli's, nach welcher bei akutem, schnell zum Tode führenden Verlauf eine höhergradige Anämie keine Zeit hat, sich zu entwickeln, während sie bei längerer Krankheitsdauer in Erscheinung tritt - das gleiche sagt Zadek.

Friedemann teilte 1928 seine Beobachtungen bei 29 Fällen von Agranulocytose mit. Die Hälfte der Fälle verlief protrahiert. Er beobachtete bei zwei Fällen neben Tonsillitis Nekrosen an Vulva und Vagina. Aus einer Statistik von 23 Fällen geht hervor, daß der höchste Granulocytenwert 10% von 1400 betrug. Die Lymphocyten waren meist vermindert, doch kamen auch absolut erhöhte Zahlen vor. Nur in 7 Fällen war Ikterus vorhanden. Bei der Sektion zeigte sich in keinem Falle makro- oder mikroskopische Veränderung an Milz, Leber und Lymphdrüsen. Intra vitam war bei 20 Fällen das Blut steril; bei einem davon wurde post mortem aus Herzblut und Leichenorganen Bacterium coli gezüchtet.

Das Resultat dieser Untersuchungen beweist, daß die Agranulocytose keine besondere Reaktionsweise auf einen septischen Infekt ist. Positive bakteriologische Befunde sind nach Friedemann wahrscheinlich als Sekundärinfektion aufzufassen.

Da von der Erkrankung fast ausschließlich Frauen befallen werden nimmt Friedemann an, daß hormonale Faktoren dabei eine Rolle spielen.

Fünf Fälle wurden von ihm durch Röntgentherapie geheilt. Er wandte dabei 5% der H. E. D. (Seitz-Wintz, Erlangen) durch 0,6 mm Cu gefiltert bei 5 m A und 175 k V in vier möglichst großen Feldern bei 30 cm Fokus-Abstand an. Bestrahlt wurden zuerst die unteren Extremitäten, eventuell in einer zweiten Sitzung am nächsten Tage die Arme, in einer dritten Sitzung Schulterblätter oder Sternum oder Beckenschaufeln. Friedemann hält es für möglich, daß der Einfluß so minimaler Strahlenmengen als ein neuer Strahleneffekt zu betrachten ist.

Einen interessanten Beitrag zur Lehre von der Agranulocytose lieferte im Jahre 1929 A. v. Domarus. Er beob-

achtete eine Patientin, die wegen einer luetischen Infektion im Jahre 1926 10 Salvarsanspritzen bekommen hatte und trotz negativer Wassermann'scher Reaktion auf Anraten im Jahre 1928 eine antiluetische Wiederholungskur mit Mesurol durchmachte.

Nach der 6. Mesurolspritze erkrankte sie plötzlich mit hohem Fieber und es bildeten sich alle Zeichen einer Agranulocytose bei ihr aus.

Das Besondere an diesem Falle war, daß im Blutausstrich zahlreiche Myeloblasten gefunden wurden. Das Auftreten dieser Myeloblasten hält Domarus für ein Zeichen, daß trotz schwerster Schädigung des Leukocytenapparates die Leukopoese noch in gewissen Resten und zwar in den primitiven Urformen des myeloiden Gewebes, erhalten geblieben ist und daß möglicherweise von diesem Rest aus die Regeneration erfolgte und die in seinem Falle eingetretene Spontanheilung ermöglichte, während sie in den tödlich endigenden Fällen nicht zustande kommt.

Im gleichen Jahre vertrat Bickel die Ansicht, daß zwischen akuter aplastischer Anämie, akuter aleukämischer Lymphadenose und Agranulocytose insofern Beziehungen bestehen, als alle drei auf Schädigungen des Knochenmarks zurückzuführen sind, die je nach Art der befallenen Funktion bezw. der Schwere des schädigenden Einflusses bald dieses, bald jenes Krankheitsbild ergeben und eine kongenitale familiäre Konstitution als Bedingung haben. Bickel beobachtete einen jungen Mann, der 6 Monate lang unter den Zeichen einer aplastischen Anämie erkrankt war. Nach dem dritten Krankheitsmonat erholte der Patient sich vorübergehend, so daß er aufstehen konnte. Doch dann trat unter unaufhaltsamem Sinken der Haemoglobin- und Erythrocytenwerte vor dem Exitus eine starke absolute und relative Lymphocytose auf. Nach dem Sektionsbefund handelte es sich wahrscheinlich um eine leukopenische Leukämie lymphatischen Charakters. Von den Eltern und vier Geschwistern wies jeder eines von den Symptomen auf, deren Gesamtheit das pathologische Blutbild des Erkrankten ausmachte. Bei den meisten war die Bildung der Granulocyten geschädigt, was in der relativen

Lymphocytose seinen Ausdruck fand, bei dreien die Erythrocyten, bei einem die Thrombocytenbildung, bei vieren bestand eine leichte Eosinophilie.

Hueber fand 1930 bei sieben Fällen, bei denen die Blutuntersuchung intra vitam ein negatives bakteriologisches Resultat gegeben hatte, im Leichenblut Infektionserreger.

Roberts und Kracke untersuchten 1931 8000 Patienten, die nicht an akuten Krankheitszuständen litten, und fanden bei 1881 im Blute eine Granulopnie

Als untere Leukocytengrenze wurde die Zahl von 6000 Leukocyten im cmm festgesetzt.

Bei 9000 Leukocyten gelten 67% Neutrophile als der Norm entsprechend. Bei einer absoluten Zahl von weniger als 4000 Granulocyten im Kubikmillimeter wurde eine Granulopenie konstatiert.

Zu der Frage, ob die Agranulocytose nur eine biologische Variante der Frank'schen Aleukie sei, äußert sich im Jahre 1932 Frank selbst.

Er stellt fest, daß die Agranulocytose ein häufiger vorkommendes Leiden ist als Panmyelophtise. Seiner Ansicht nach können wir die Frage, ob die Agranulocytose und die sehr seltene Erythrophtise selbständige Krankheiten oder nur biologische Varianten der Panmyelophtise sind, solange nicht beantworten, als wir Gifte, die zu einer Vernichtung des gesamten Knochenmarks oder einer seiner Anteile führen, noch nicht kennen (heute kennen wir solche Gifte - siehe Schultz 1933 und 1935).

Zur Differentialdiagnose zwischen akuter leukopenischer Lymphadenose und Agranulocytose sagt Hirschfeld, daß bei Agranulocytose der lymphatische Apparat unbeteiligt ist, während er bei der leukopenischen Lymphadenose eine Hyperplasie aufweist. Bei letzterer sei auch fast immer das rote Blutbild schwer verändert, es bestehe oft haemorrhagische Diathese. In manchen Fällen könne erst die Sektion die Diagnose ermöglichen.

Um die Erforschung der pathologischen Anatomie der Agranulocytose hat sich nach Hirsch W. Ceelen besonders verdient gemacht. Unter anderem fand er hochgradige

Reduktion der granulierten Zellen im Femur- und Rippenmark.

Für unsern Fall ist bemerkenswert, daß v.d. Wielen bei agranulozytären Zuständen häufig starke Schwellung und Desquamation des Retikuloendothels feststellte. Bei seinen Untersuchungen fand er keine einheitlichen Knochenmarksbefunde.

Über ein interessantes Experiment wird von den Italienern Penatti und Testolin berichtet.

Sie züchteten aus dem Tonsillenabstrich einer an Agranulocytose erkrankten Frau aerobe, gramnegative Bazillen, welche der Bazillus intestinalis - Gruppe zugehörten. Mit diesen Bazillen wurden 4 Kaninchen geimpft. Drei Stunden nach der Impfung bestand bei sämtlichen Tieren eine Leukopenie mit besonders starker Abnahme der Neutro- und Eosinophilen. Die Tiere starben innerhalb von 3 bis 96 Stunden. Penatti und Testolin schließen aus dem Ergebnis dieses Experimentes, daß bei der Frau die Agranulocytose durch den betreffenden Bazillus hervorgerufen worden war.

Cosiner, der über einen Fall von **Agranulocytose mit initialer Thrombopenie** berichtet, ist ebenfalls wie Bickel der Ansicht, daß eine **konstitutionell** bedingte **Krankheitsbereitschaft** vorliegt. Wegen der bei seinem Falle beobachteten Thrombopenie werden von ihm Beziehungen zwischen Frank'scher Aleukie und Agranulocytose angenommen.

Etwas ganz Neues auf dem Gebiete der Agranulocytoseforschung wird von Marschik mitgeteilt. Er operierte einen an Agranulocytose mit Tonsillitis erkrankten Mann, indem er von außen her die befallene Tonsille und die Vena jugularis, deren Scheide infiltriert war, entfernte. Nach der Operation stiegen die Leukocytenwerte sehr schnell an und die Agranulocytose verschwand. Auf Grund dieser Beobachtung hält Marschik die Agranulocytose für eine Form der Sepsis, die infolge Minderwertigkeit des Knochenmarks konstitutinell bedingt sei.

Zur Frage, ob die Agranulocytose eine **essentielle oder**

symptomatische Erkrankung sei, sagt E. Schilling, daß sie sowohl essentiell als auch symptomatisch auftreten könne. Für letztere Annahme spricht auch ein von ihm beobachteter Fall:

Ein Mann, der 1926 unter Gelenkschmerzen gelitten hatte, kam 1928 wegen Lungen- und Rippenfellentzündung in die Klinik. 1929 erkrankte er wieder mit Gelenkschmerzen und kam wiederum in die Klinik. Es entwickelten sich alle klinischen Zeichen einer Agranulocytose. Die Gelenkbeschwerden besserten sich nach Melubrin und die Leukocytenwerte stiegen auf 5600, wobei allerdings nur 2% Jugendliche, 1% Stabkernige und 9% Segmentkernige waren. 1930 kam der Patient wieder mit Klagen über wandernde Gelenkschmerzen. Die Leukocytenwerte sanken und trotzdem besserte sich der Allgemeinzustand. In der Folgezeit wurden Leukocytenwerte von 1200-2500 gefunden, wobei die Granulierten 3-5% ausmachten. Bakteriologische Untersuchungen ergaben, daß das Blut steril war. Interkurrierend entwickelten sich speckig belegte Ulcera an den Unterschenkeln, welche im Laufe von 8 Wochen ohne lokale Therapie abheilten. Ende 1931 stiegen bei immer noch starker Leukopenie die Granulocytenwerte wieder an. 1932 bestand noch immer die recidivierende Polyarthritis mit Leukopenie, während die Differentialzählung ergab, daß die Agranulocytose als ausgeheilt zu betrachten war.

Aus Amerika wurde 1933 von Reznikoff ein bemerkenswerter Erfolg in der Therapie der Agranulocytose mit Adeninsulfat (in Dosen von 1,0 in 35-40 ccm physiologischer Kochsalzlösung gekocht und warm appliziert). Dies wurde 3mal täglich drei Tage lang wiederholt, daneben Bluttransfusionen.

Von 15 Fällen mit reiner Agranulocytose wurden dadurch 11 geheilt, während die symptomatische Agranulocytose weniger gut zu beeinflussen war.

Morawitz und Brugsch stellten fest, daß eine sekundäre Anämie bei Agranulocytose vorkommt.

Diese sind auch wie Schilling der Ansicht, daß es **symptomatische und essentielle** Agranulocytose gibt.

Therapeutisch empfehlen sie die Bestrahlung mit der Röntgenreizdosis nach Friedemann, erwähnen daneben, daß durch Röntgen-Intensivbestrahlung Agranulocytose hervorgerufen werden kann. Weiter empfehlen sie Blutübertragung von Menschen, bei denen vorher durch Leukotaktika: Terpentin und Nukleinsäure, eine kräftige Leukocytose hervorgerufen wurde. Sie erwähnen auch die von Taylor, Jackson und Parker aus Amerika berichteten Erfolge der Pentosenukleotide-Behandlung, womit in 74% der Fälle Heilung erzielt worden sein soll. Sie selber geben eine Mortalität von 50-80% an.

Werner Schultz unterscheidet 1933 ebenfalls eine reine und eine symptomatische Form der Agranulocytose. Er bleibt dabei, daß zur **reinen Agranulocytose** eine **Intaktheit des roten Blutbildes** gehört und daß in der Regel der Tod unter den Zeichen von Broncho-Pneumonie eintritt — wie wir es auch bei unserem Falle beobachten konnten. — Im Blutbild sollen nicht nur die Neutrophilen, sondern auch die Eosionophilen fast vollständig fehlen. Wenn eine Besserung oder Genesung eintritt, so sollen die Leukocytenwerte unter Linksverschiebung nach Arneth ansteigen. Dasselbe war in dem 1924 von Lauter beobachteten Falle eingetreten. Schultz sagt, daß auch recidivierende Fälle von Agranulocytose beschrieben worden seien, und führt selber solche an, bei denen Attacken von Agranulocytose mit monate- bis jahrelangen beschwerdefreien Intervallen abwechselten. Auch chronische Granulopenien im Blute wurden häufig im Zusammenhang mit Gelenkrheumatismus verschiedener Art beobachtet. Symptomatische Agranulocytose kann nach Schultz bei Grippe, Lymphogranulomatose, Impfmalaria, Diphtherie, Schwangerschaft (Call, Gray, Hodgs) auftreten. Auf toxischer Basis entstanden Agranulocytosen durch Arsenbenzolpräparate, Wismut, Quecksilber und Goldpräparate. Auch durch Strahlenwirkung wie Röntgen und Thorium X-Strahlen wurde Agranulocytose verursacht.

Nach dem Vorschlag der Franzosen Aubertin und Lévy teilt auch Schultz die Krankeitsbilder der Agranulocytose folgendermaßen ein:

I. Agranulocytose pure
II. Les syndroms agranulocytaieres
  a) idiopathiques (Formes associées)
    1) mit Anämie
    2) mit haemorrhagischem und thrombopenischem Symptomenkomplex
    3) mit Anämie und haemorrhagischem Symptomenkomplex
  b) Symptomatiques
    1) Agranulocytoses infectioeses
    2) „ toxiques
    3) „ et affections hépatiques
    4) „ et états lymphadéniques.

Schultz sagt, es bedürfe für die Gruppen b) 3 und 4 noch weiterer Kasuistik. Unser Fall könnte zur vierten Gruppe gerechnet werden.

Zu der Frage, ob die Agranulocytose als eine Krankheit oder als ein Symptomenkomplex aufzufassen ist, äußert Schultz sich folgendermaßen: „Wenn Naegeli die perniciöse Anämie in erster Linie als Symptomenkomplex bezeichnet, tut er das aus der Kenntnis, daß dies Leiden essentiell und symptomatisch auftritt. Einen ähnlichen Standpunkt kann man für die Nosologie der Agranulocytosen vertreten".

Schultz führt dann einige Medikamente an, die Agranulocytose verursachen können. Es sind dies:

Neosalvarsan,
Silbersalvarsan,
Spirocid,
Rhodarsan,
Acethylarsan,
Mesurol (Fall von v. Domarus),
Sanocrysin,
Solganal,
Bismogenol.

Agranulocytose wurde mit Monocytose, Myeloblastose und Myelocytose beobachtet. Die mikroskopische Untersuchung geschwollener regionärer Lymphdrüsen ergibt nach Schultz starke Füllung der Sinus und Gefäße und reichlich Plasmazellen.

Nach Dahlén sollen in den Follikeln die Keimzentren fehlen.

Die Milz ist nach Schultz bei Agranulocytose vergrößert, teils durch septische Schwellung. Die häufigste Leberveränderung ist Schwellung und Verfettung - auch dies war, wie aus dem später folgenden Sektionsbericht hervorgeht, bei unserer Patientin der Fall. Schüttelfröste und andere Zeichen von Pyämie gehören nach Schultz nicht zum Krankheitsbild der Agranulocytose. Die bei unserer Patientin nach Nukleotrat- und Omnadin- Injektion aufgetretenen Schüttelfröste sind wohl nicht in diesem Sinne aufzufassen.

Agranulocytose kann nach Schultz die erste Etappe eines anderen Leidens, einer Leukämie oder aplastischen Anämie darstellen.

In seinen weiteren Ausführungen erwähnt Schultz ein von P. Thomson beschriebenes, von der Agranulocytose abzugrenzendes Krankheitsbild:

„Leukopenie ähnlich der Agranulocytose mit Heilung"! Thomson beschrieb 7 Fälle mit Granulocytopenie. Die klinischen Symptome waren: Erstens allmählicher Fieberanstieg mit leichtem Frieren; zweitens Auftreten von schmerzhafter Schwellung der Hals- und Achsellymphdrüsen und Milz schwellung. Im Blute bestand eine Leukopenie mit Granulocytopenie bis Agranulocytose. Die Einkernigen waren dabei vermehrt, zeigten zuweilen abnorme Formen. Viertens gegen Ende der Erkrankung trat Pharyngitis auf. Die Krankheit dauerte 1-3 Wochen und heilte, vielleicht mit einer Ansnahme kritisch.

Zur Behandlung der Agranulocytose empfiehlt Schultz die Röntgenreizbestrahlung und Bluttransfusionen, ferner Versuche mit Omnadin, Milchinjektionen und Calciumgluconat, sowie Adrenalin in Dosen von täglich 1 ccm der Lösung 1 : 1000.

Von amerikanischer Seite wird (nach Schultz) die Anwendung von Leukocytenextrakt in täglichen Gaben von 50 ccm in zwei Hälften, intramuskulär appliziert, empfohlen. Es wurde auch angeregt, Knochenmarkextrakte anzuwenden.

Für chronisch recidivierende Fälle empfiehlt Schultz die Lebertherapie, da sich gezeigt hat, daß dadurch außer dem

erythropoetischen Apparat auch der granulocytäre eine kräftige Anregung erfährt. Die schon von Morawitz und Brugsch erwähnte Pentnukleotide-Behandlung der Amerikaner wird auch von Schultz empfohlen.

In den folgenden Jahren wurden aufsehenerregende Beobachtungen über Agranulocytose nach Pyramidon- (in Amerika Amidopyrin genannt) Behandlung aus Skandinavien, Holland, Finnland und Amerika berichtet. Von Kracke und Parker wurde eine Statistik dieser Fälle aufgestellt.

Ranson, Amerika, berichtet 1935 über einen Fall von Agranulocytose bei einer Patientin, die über einen Monat lang täglich 2 Kapseln „Amytal compound" eingenommen hatte. Die Behandlung mit Pentnukleotide und Transfusionen war in diesem Falle vergeblich.

Steward Smith führt Fehlschläge in der Pentnukleotide-Behandlung der Agranulocytose auf differentialdiagnostische Schwierigkeiten zwischen Agranulocytose und aleukämischer Leukämie zurück, da diese Behandlung für letztere ungeeignet ist. Smith erwähnt einen Fall, bei dem die Agranulocytose nach sechs monatelanger Amydopyrin-Einnahme (Yeast-Vite-Tabletten) auftrat (tägl. 4 $^1/_2$ gr. Amidopyrin), welcher durch Pentnukleotide ebenso wie ein Recidiv geheilt wurde.

C. R. Lane konnte einen Agranulocytosefall beobachten, bei dem es zur Perforation des harten Gaumens kam. Damit wäre eine neue Aetiologie für Gaumen-Perforationen bekannt geworden. Die Patientin starb 9 Monate später an einem Recidiv.

Forster und Douglas sahen eine Agranulocytose bei einer Patientin, die 5 Jahre lang Novalgin in therapeutischen Dosen eingenommen hatte. Die Patientin fühlte sich nach Pentnukleotide-Behandlung zwar schlechter (Temp.-Anstieg und Kopfweh), doch stiegen die Leuko- und Granulocytenwerte an und Patientin wurde geheilt. Ein nach einer Woche auftretendes Recidiv wurde ebenfalls durch Pentnukleotide geheilt.

Vom Reichsgesundheitsamt wurde u. a. Prof. V. Schilling, Münster, beauftragt, zu prüfen, ob Pyrazolon und Barbitursäure-Derivate als Ursachen gefährlicher Leukocytenvermin-

derung angesehen werden könnten. Es wurden 60 Patienten mit Pyramidon, Luminal, Somnifen, Medinal usw. in höheren Dosen 8-35 Tage lang täglich behandelt. Manche Patienten erhielten Kombinationen, insbesondere Pyramidon und Luminal. Es ergaben sich in den 8 ausgeführten Versuchsreihen nur 4 Fälle von Leukopenie, die sich aber sämtlich noch innerhalb der physiologischen Mindestzahlen bewegten, bis auf einen Fall mit Hypophysentumor, der aber schon bei Beginn des Versuches 4500, am Ende 4550 Leukocyten auf aufwies. Aber auch bei diesen vier Fällen schien die Leukopenie nicht als Folge einer Intoxikation, sondern durch den Krankheitsprozeß oder individuell bedingt zu sein.

Durch die Arbeiten von Stein, Schilling, Bock und Krauel wurde festgestellt, daß es sich beim Auftreten von Agranulocytose nach Pyramidoneinnahme um erworbene allergische Reaktionen handelt, da fast bei sämtlichen beobachteten Fällen anamnestisch festzustellen war, daß die Patienten vorher größere Pyramidonmengen eingenommen hatten, welche ohne schädigende Nebenwirkungen geblieben waren. An Hand eines Falles weist Krauel darauf hin, daß eine Probegabe von Pyramidon, auch in kleinsten Dosen, zur Feststellung, ob die Agranulocytose wirklich durch dies Mittel verursacht wurde, ernste Gefahren für den Patienten heraufbeschwören kann. Es ist selbstverständlich, daß heute bei der Behandlung an Agranulocytose erkrankter Patienten alle Medikamente, von denen bekannt ist, daß sie unter Umständen Aranulocytose hervorrufen können, weggelassen werden.

Werner Schultz hat, bevor bekannt wurde, daß Agranulocytose durch Pyramidon verursacht werden kann, Patienten gesehen, die von Agranulocytose genasen, trotzdem sie mit Pyramidon behandelt worden waren.

Nach Schittenhelm wurde in der allgemeinen Diskussion, die im Anschluß an die Meldungen über die schädigende Wirkung des Pyramidons in Gang kam, festgestellt, daß im Verhältnis zu dem enormen Verbrauch dieses ausgezeichneten Medikamentes in Deutschland nur so selten unangenehme Nebenwirkungen auftreten, daß sie praktisch nicht ins Gewicht fallen; daß es sich bei Auftreten von Agranulocytose nach

Pyramidon um eine äußerst seltene individuelle, konstitutionell bedingte Reaktion handelt.

Rohr, Zürich, nahm 1935 Stellung zu den aktuellen Agranulocytose- Problemen. Er scheidet die symptomatischen Formen aus und beschreibt 21 Fälle, bei denen das völlige oder fast völlige Fehlen der neutrophilen granulierten Leukocyten die alleinige Ursache der Erkrankung war. Als dispositionelles Moment spielen seiner Meinung nach Vorkrankheiten, wie Polyarthritis rheumatica, Tonsillitiden, Pyelitis, Otitis media und Status tymico- lymphaticus eine Rolle. Auf jeden Fall ist eine Resistenzverminderung des Organismus für das Zustandekommen einer Agranulocytose notwendig.

Bei 11 von 21 Fällen war die Blutkultur negativ. Interessant ist, daß Rohr 3 mal das Verschwinden einer positiven Wassermann'schen Reaktion nach Agranulocytose beobachten konnte, daß hier also die Agranulocytose genau so wirkte, wie eine Fieber- oder Schocktherapie. Rohr beobachtete bezüglich des roten Blutbildes Haemoglobinwerte zwischen 70 und 102% Erythrocytenwerte zwischen 3,8 und 5,5 Mill. Die Gesamtleukocytenwerte betrugen zwischen 200 und 9700. Die Neutropenie entwickelte sich teilweise völlig unabhängig von der Gesamtleukocytenzahl. Prognostisch schlecht beurteilt Rohr Leukocytenwerte unter 1000, wobei die Neutrophilen völlig fehlen und auch die Eosinophilen und Monocyten gegenüber der Norm herabgesetzt sind. Demnach wäre unser Fall noch als relativ günstig anzusehen gewesen. Rohr sagt, daß eine Erholung noch möglich ist, und in den meisten Fällen auch eintritt, solange die Zellzahl über 1000 beträgt. Hohe Monocytenzahlen, wie sie im Anfang bei unserem Fall beobachtet wurden, hält er für günstig. Auch er beobachtete eine auffallende Vermehrung der Reticulumzellen im Knochenmark.

Rohr hält es für möglich, daß bei leichteren Fällen Spontanheilung eintritt, doch sind seiner Meinung nach die therapeutischen Resultate bei schwereren Fällen durchaus ungünstig. Er sagt: „Auf alle Fälle scheint sich die Hoffnung, im Pentnukleotide und Nukleotrat ein hochwirksames, ja spezifisches Mittel zu besitzen, leider nicht in dem erwarteten Maße zu bestätigen."

Niekau dagegen scheint die Nukleotratbehandlung, die durch Brugsch und Lautsch in Deutschland durchgesetzt wurde, vertrauenswürdig.

Schultz erklärt sich die bei der Agranulocytose auftretenden Nekrosen so, daß die Gewebe zu ihrem Stoffwechsel eines ständigen Kontaktes mit Granulocyten bedürfen. Von verschiedenen Organen wird der Defekt an kreisenden Granulocyten verschieden lange toleriert und die Häufigkeit des Befallenseins der Organe von Nekrosen bedeutet nach Schultz gleichzeitig die Skala der Toleranzmöglichkeit gegenüber dem Granulocytendefekt. Aus diesem Grunde können gewisse Halsentzündungen das erste Zeichen eines Verfalls im Bereiche des Knochenmarks bedeuten. Im Nukleotrat besitzen wir nach Schultz ein Mittel, mit dem wir versuchen, die fast erloschenen Regenerationskräfte des Knochenmarks wieder zum Leben zu wecken und die Situation für den Organismus zu retten. Schultz sagt 1936, daß man einen Knochenmark schädigenden Einfluß beim Fehlen von Vitamin C annimmt. Da durch Tierexperimente bewiesen wurde, daß die Vitamine, abgesehen von ihrer spezifischen Funktion unspezifisch die Widerstandsfähigkeit gegenüber interkurrenten Erkrankungen steigern, gibt man neuerdings auch bei Agranulocytose gerne Vitaminpräparate. Auch wir haben bei unserem Falle Redoxon, Cebion und Levurinetten gegeben.

Wallbach beobachtete im Tierversuch, daß bei Kaninchen, bei denen durch Koliinfektion eine Leukopenie erzeugt worden war, durch Nukleotrat eine Steigerung der Gesamtleukocyten, insbesondere der Granulocyten hervorgerufen werden konnte und zwar innerhalb kürzester Zeit, bei gleichzeitiger relativer Abnahme der Lymphocyten. Es kam dabei auch zu einer Vermehrung der undifferenzierten Granulocyten im strömenden Blut. -

In neuester Zeit wurden einige gute Erfolge von der Behandlung der Agranulocytose mit Leukämikerblut mitgeteilt, das in Mengen bis zu 500 ccm wiederholt intravenös übertragen wurde (Schittenhelm, Bock, Deglmann).

Aus dem Sektionsbericht.

Ich bringe zunächst die wichtigsten Ergebnisse der Sektion, die ich dem mir von Herrn Professor Kirch freundlicherweise überlassenen Sektionsbericht entnehme.

Haut und Skleren sind subikterisch verfärbt. An den großen Labien vernarbte Geschwüre. Am Anfangsteil der Vagina eine kleine Geschwürsbildung.

Milz: Stark vergrößert. Sie mißt 20:11:5½ cm und ist ungefähr 660 gr schwer. Sie zeigt deutliche embryonale Lappung. Die Konsistenz ist ziemlich fest. Auf dem Schnitt erkennt man dunkelrote Pulpa mit eingelagerten Herden bis zu Erbsengröße zum Teil mit haemorrhagischem Hof, während die Herde selbst grau-weiß und von fester Konsistenz sind. Das Bild läßt an die Bauernwurstmilz bei Lymphogranulomatose denken, doch ist die Zahl dieser Herde nur gering. Die Herde vermögen für sich allein die gesamte Milzvergrößerung noch nicht zu erklären. Lymphfollikel sind deutlich sichtbar.

Leber: Die Leber überragt um 4 Querfinger den Rippenbogen. Sie erscheint hell, etwas gelblich.

Lungen: Beide Lungen sind frei von Verwachsungen. Die linke Lunge ist sehr blaß und im ganzen etwas luftkissenartig aufgetrieben. Auf dem Schnitt ist die l. Lunge unten und hinten etwas blutreicher und leicht ödematös.

Die rechte Lunge ist im Unterlappen schwerer und fester, - hier sind dunkelrote haemorrhagischeHerde zu erkennen - broncho-pneumonische Infiltrate mit kollateralem Oedem, das hier entschieden stärker ist als in der anderen Lunge. Die Herde nehmen den ganzen Unterlappen bis auf den vordersten Rand ein und sind hinten und unten am dichtesten.

Nebenniere: Die rechte Nebenniere ist ausgesprochen lipoid- und pigmentarm und von ödematösem Fettgewebe umgeben. Die Marksubstanz ist gut sichtbar. Die linke Nebenniere ist wie die rechte, fühlt sich aber etwas steifer an. Nieren- und Harnwege, Gallenblase und Gallenwege, sowie Pankreas sind o.B. Die Magenschleimhaut ist fleckig

gerötet und zeigt auch Schleimauflagerungen. Sie ist nicht wesentlich verdickt.

Die Leber: Die Leber ist sicher vergrößert. Sie mißt 28cm in der Breite, 27cm in der Länge im Bereich des rechten Lappens und 8cm in der Dicke, ebenfalls im Bereich des rechten Lappens. Ihr Gewicht beträgt 2750gr. Auf dem Schnitt ist die Leber gelblich und zwar zeigt sie deutliche gelbe Flecken, wohl Verfettung. Am Leberhilus sind vergrößerte helle Lymphdrüsen festzustellen. Neben dem Pankreaskopf findet sich eine große Lymphdrüse. Sie hat die Größe einer Walnuß und graurosa Farbe und eine fleckige Schnittfläche. Im Mesenterium kommen noch weitere Lymphknoten zutage, aber nur mit leichter Vergrößerung. Neben dem Pankreasschwanz liegen noch weitere Lymphknoten, stark fleckig und zum Teil dunkelrot auf der Schnittfläche, - auch sicher vergrößert.

In der Vagina, 3cm unterhalb der Portio, findet sich an der Rückwand ein quergestelltes, klein - bohnengroßes Geschwür. Uterus dem Alter entsprechend. Corpusschleimhaut etwas haemorrhagisch. Im rechten Ovar eine kleine Cyste mit etwas haemorrhagischem Inhalt. Neben dem linken Ovar eine kirschgroße Cyste. Rectum o. B. Die Dünndarmschleimhaut zeigt eine fleckige Rötung bei sonst ausgedehnter Blässe. Die Halsorgane zeigen keine wesentlichen Besonderheiten, nur etwas vergrößerte Lymphdrüsen. In den Lendenwirbeln rotes Mark, keine Herdeinlagerungen. Das gleiche Bild zeigt sich auf der Schnittfläche des Sternums. Von der Eröffnung der Knochen der Extremitäten wurde aus äußeren Gründen Abstand genommen. Auch blieben die Mundorgane und das Gehirn unseciert.

Mikroskopischer Befund:

Milz: Die Milzuntersuchung ergibt eine „Reticuloendotheliose". Im Bereich der hellen Herde handelt es sich nämlich um eine Wucherung von ziemlich großen Retikulumzellen mit Zurücktreten der anderen Zellen. Auch von Pulpasinus ist hier nicht viel zu sehen. Im übrigen aber sind in der Milz auffallend reichliche und sehr große Zellen im Inneren der serösen Räume der Pulpa festzustellen, die offen-

bar geblähte und gewucherte Sinusendothelien sind. Sie sind vielfach xanthomzellähnlich, ergeben aber keine positive Fettreaktion mit Scharlachrot. Zwischen den Sinus fallen die Retikulumzellen nur wenig auf, sie sind aber hier und da auch etwas vermehrt. Alle diese Zellen geben negative Oxydasereaktion, dagegen zeigt die Oxydasereaktion andersartige positive Zellen in mäßiger Menge eingestreut. Insgesamt ist somit in der Milz die Endotheliose vorherrschend, fleckförmisch aber auch eine Retikulose feststellbar.

Lymphdrüsen: In verschiedenen Lymphdrüsen ist gleichfalls Retikuloendotheliose und zwar hier mehr Wucherung der Retikulumzellen als der Sinusendothelien. Auch diese Zellen sind alle groß, gebläht, sehr reichlich, stark auffallend, oxydasenegativ.

Leber: Starke Verfettung der Leber als die wesentliche Ursache der Vergrößerung, dagegen keine deutliche Wucherung der Kupfer'schen Sternzellen. Hier und da sind einzelne Sternzellen etwas größer und zeigen Kernatypien. In der Leber ist somit eine Retikuloendotheliose überhaupt nicht vorhanden.

Knochenmark: Im Ausstrich ein ziemlich buntes Bild, darunter auch viele Zellen vom Aussehen großer und gewucherter Endothelien, also auch hier „Endotheliose".

Beziehungen der Retikuloendotheliose zur Agranulocytose.

Stellen wir nun die Frage, ob es sich bei dem von uns beobachteten Fall um eine Agranulocytose handelte. Für Agranulocytose sprechen folgende Tatsachen: 1) Das plötzliche Einsetzen der Erkrankung mit hohem Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl. 2) Die sehr bald danach auftretenden Schleimhautaffektionen. 3) Die starke Austrocknung, besonders der Zunge. 4) Die Leuko- und Granulocytopenie. 5) Die sekundäre Anämie. 6) Die Milz- und Lebervergrößerung. 7) Der negative bakteriologische Blutbefund.

Das vorübergehende Auftreten von Myeloblasten ist nach Domarus vielleicht als ein fehlgeschlagener Regenerations-

versuch des Organismus aufzufassen. Die Tatsache, daß die ulcerösen Schleimhautprozesse bei unserer Patientin ausheilten, erinnert an den von E. Schilling beschriebenen Fall von Agranulocytose. Für einen **leichten** Fall von Agranulocytose mit günstiger Heilungsaussicht spricht nach Rohr auch, daß die Leukocytenwerte über 1000 blieben und die Granulocyten nie vollständig aus dem Blutbild verschwanden. Auch die im Anfang erhöhten Monocytenwerte sind nach Rohr als günstiges Zeichen anzusehen. Der **letale Verlauf** unseres Falles scheint dem allen zu widersprechen.

Wegen der Lymphdrüsenschwellungen ist unser Fall in die von Aubertin aufgestellten Agranulocytoses et états lymphadéniques einzureihen. Die nach Rohr für das Zustandekommen einer Agranulocytose notwendige Resistenzverminderung des Organismus war in unserem Falle sicher vorhanden, zum Teil durch Klimawechsel und Überanstrengung bedingt. Medikamentschäden kommen ätiologisch nicht in Frage, denn das **eine** Pyramidon-Medinal-Zäpfchen, das am 14. 12. gegeben wurde, ist kaum für die am 16. aufgetretenen Ulcerationen verantwortlich zu machen.

Nach Schultz erliegen die meisten an Agranulocytose Erkrankten einer Broncho-Pneumonie. Auch dieses trifft für unseren Fall zu.

Betrachten wir nun den histologischen Befund: Das Knochenmark zeigt im Ausstrich ein buntes Bild, das auf eine Endotheliose hinweist. Hauptsächlich aber fanden sich in der Milz und in verschiedenen Lymphdrüsen retikuloendotheliale Wucherungen.

Schon in der Veröffentlichung von Schultz und Jakobowitz aus dem Jahre 1925 wird gesagt, daß man im Knochenmark bei Agranulocytose eine Endothelwucherung findet. Aus anderen Berichten (Friedemann) geht hervor, daß auch ein normaler Befund verkommt. Nach Schultz und Jakobowitz besteht bei Agranulocytose eine mäßige Wucherung der Retikuloendothelien in der Milz. Die hellen (erbsengroßen) Herde, bei denen es sich um Wucherung von Retikulumzellen handelte, waren laut Sektionsbericht bei unserem Fall nur in geringer Zahl vorhanden; die größere

Zahl abgeschilferter Sinusendothelien ist vielleicht durch die lange Krankheitsdauer zu erklären. Starke Schwellung und Desquamation beobachtete auch v.d. Wiehlen bei agranulocytären Zuständen. Es würden so auch die Lymphdrüsenvergrößerungen unseres Falles zu erklären sein.

Nach Ehrich werden beim Zerfall von Granulocyten Wachstumstoffe frei, welche Retikuloendothelien und Lymphocyten zur Vermehrung reizen. Hieraus wäre das Auftreten von großen Lymphocyten und lymphocytären Plasmazellen, die in unserem Falle im Blutausstrich gefunden und von Türk als Reizungsformen bezeichnet wurden, zu erklären. Die vorübergehend aufgetretenen Infiltrate im Gesicht könnte man als lokale Reaktion deuten. Außerdem soll die Zahl der Retikulocyten nach Moldawsky durch Röntgenreizdosis und Bluttransfusion, die ja beide bei unserer Patientin angewandt wurden, gesteigert werden. Die bis zum 16. 2. aufgetretene Steigerung der Monocytenzahl über 10 % ist nach Naegeli auf einen infektiösen Reiz zurückzuführen. Nach Baader und Hopmann erfolgt die monocytäre Reaktion nicht bei jeder Infektion, sondern hängt von der besonderen Art des Erregers ab. Nach Krahn gibt es Bakterienstämme, die das R.E.S. reizen und das myeloische hemmen. Um solche könnte es sich bei unserem Falle handeln, da in der excidierten Drüse reichlich Retikulumzellen gefunden wurden. Obwohl das Blut steril war, so müssen wir doch wohl eine besondere Infektion für das Auftreten der ersten Lymphdrüsenschwellung verantwortlich machen.

Nach Kiyono, Aschoff, Hellmann unb Schilling stammen die Monocyten vom retikuloendothelialen System ab. Wäre nun in unserem Falle die Retikuloendotheliose das Primäre gewesen, so wäre es mir unverständlich, weshalb die im Anfang erhöhten Monocytenwerte später bis auf 0 % sanken. Anderseits könnte man freilich das Verhalten der Monocyten in unserem Falle auch zur Stützung der von Naegeli, Bloom u.a. vetretenen Auffassung heranziehen, nach welcher die Monocyten dem Knochenmark entstammen. Vergleichen wir unsern Fall nun mit dem von Coroni und Risak beschriebenen Fall von subleukämischer Retikuloendotheliose:

Bei diesem verlief eine Lymphdrüsenexstirpation ohne Besonderheiten, als die Lymph- und Monocytenzahlen auf voller Höhe waren. Die Leukocyten zeigten sich am ganzen Krankheitsbild unbeteiligt. Auf der Höhe der Erkrankung waren die Neutrophilen herabgesetzt wegen der vermehrten Lympho- und Monocyten.

In der exstirpierten Lymphdrüse fand sich eine Wucherung der Retikulumzellen und knötchenförmige Bildungen, die an Granulationsgewebe der „retikulierten" Tuberkulose erinnerten, aber keine Verkäsung. Nach Coroni und Risak verläuft Tuberkulose in gewuchertem retikuloendothelialem Gewebe atypisch und reagiert das Retikulum bei gewissen allergischen Zuständen Tuberkulöser atypisch. In dem von ihnen beobachteten Fall sprach der positive Ausfall der Pirquet'schen und Mantoux'schen Reaktion für Tuberkulose. Der Patient wurde geheit. In den von Swirtschewskaja, Borissowa und Bingel beschriebenen Fällen wird ebenfalls Tuberkulose erwähnt. Durch die Leukopenie und Granulocytopenie, das Einsetzen der Erkrankung nach Excision einer Lymphdrüse und den histologischen Befund dieser Drüse, sowie das Fehlen von tuberkulosen Erscheinungen und durch den letalen Verlauf unterscheidet sich unser Fall wesentlich von den genannten Fällen von Retikuloendotheliose.

Feller und Risak beschreiben einen Fall von Retikuloendotheliose, der mit schmerzloser Schwellung der beiderseitigen Halslymphdrüsen, Achsel- und Leistendrüsen einherging, welche auf Röntgenbestrahlung zurückgingen. 14 Tage später traten Trockenheit im Munde und ein Geschwür auf der rechten Tonsille auf. Die Probeexcision einer Halslymphdrüse ergab lymphatisches Gewebe. Das Blutbild zeigte:

Leukocyten	4500
Jugendformen	5 %
Stabkernige	5 %
Segmentkernige	65 %
Eosinophile	1 %
Lymphocyten	23 %
Monocyten	3 %

Die Exstirpation einiger Hautstücke mit Ekchymosen ergab neben kleinen subkutanen Blutungen in der Tiefe des

Unterhautzellgewebes perivaskuläre Infiltrate. Bei stärkerer Vergrößerung erwiesen sich diese vornehmlich aus runden Zellen zusammengesetzt, unter denen sich stellenweise in größerer Menge eosinophile Zellen vorfanden. Eine Pneumonie führte den letalen Ausgang herbei, nachdem die Leukocyten auf 9200 mit einem Prozentgehalt von 2 Jugendformen, 16 Stabkernigen, 46 Polymorphkernigen, 2 Eosinophilen, 28 Lymphocyten (darunter 10% pathologische Formen) und 6% Monocyten gestiegen war. Die klinische Diagnose lautete: Lymphadenosis subleukämica. Bei der Sektion dieses Falles von Feller und Risak wurde eine Retikuloendotheliose festgestellt. Die bis pflaumengroßen Lymphdrüsen waren im ganzen sehr weich, auf dem Durchschnitt weißlichgrau und glänzend. Es waren auch die Lymphdrüsen im vorderen Mediastinum vergrößert. Die Milz war bedeutend vergrößert, sie maß 18:13:9 cm (bei unserem Falle 20:11:5 $^1/_2$ cm). Auf dem Durchschnitt gelblichgraue infarktähnliche Bezirke, die von weißlichgrauen, höckerigen Einlagerungen von Hirsekorngröße umsäumt waren. Im Schnittpräparat gewucherte Endothelzellen. Die gelben Herde erwiesen sich als Nekroseherde, von haemorrhagischer Randzone mit Leukocytenwall umgeben. Innerhalb dieser Nekroseherde war eine ausgedehnte Einwanderung von gelapptkernigen Leukocyten festzustellen. Alle untersuchten Stellen zeigten Wucherungen der Retikulumzellen und des Endothels. Es ließ sich eine sehr umfangreiche Wucherung des Retikuoendothelialapparates, namentlich der Lymphdrüsen, dem lymphatischen Rachenring, in der Milz und im Knochenmark nachweisen. Auf Grund der Sektion wurde die Annahme fallengelassen, daß die im Blutbild gefundenen krankhaften weißen Zellen dem lymphatischen System entstammten, vielmehr sah man sich gedrängt, sie aus dem gewucherten retikuloendothelialen Apparat abzuleiten.

Von diesem Fall unterscheidet sich der unsrige ebenfalls durch das Blutbild und den Sektionsbefund. Daß in der Milz zahlreiche nekrotische Herde gefunden wurden, deckt sich mit den Beschreibungen Letterers. Letterer nimmt an, daß die Neigung zur Nekrose eine spezifische Eigen-

schaft der retikulären Elemente sei und führt auch das von Aschoff-Kyjono beobachtete schnelle Verschwinden der Retikuloendothelien aus dem Blutkreislauf auf eine ihnen eigentümliche Resistenzschwäche zurück.

Nach Derischanoff sind „die Retikuloendotheliosen" meistens sekundärer, nur selten primärer Herkunft. Sie müssen als Reaktion des Körpers auf schädliche Einwirkungen betrachtet werden. Nur die aleukämischen Retikuloendotheliosen hält er für selbständige Erkrankungen. Er beschreibt einen Fall von „selbständiger" Retikuloendotheliose mit perniciöser Anämie. Er sah eine 26jährge Frau mit starker Milzvergrößerung bei schwerer Anämie. Es wurde eine Milzexstirpation vorgenommen. Zwei Stunden später Exitus letalis. Die Sektion ergab Blässe und parenchymatöse Entartung der Organe und Vergrößerung von Leber und Lymphknoten. In Leber, Milz und Lymphdrüsen starke Vermehrung der Retikulum- und Endothelzellen. Das Knochenmark wurde nicht untersucht. In der Milz war die Wucherung des Retikuloendothels so stark, daß alle Zellelemente der Milz verschwanden und Trabekel und Gefäße zusammengedrückt wurde. Dadurch entstanden große Infarkte.

Der von Sedat beschriebene Fall von „leukämischer Retikulose" unterscheidet sich von unserem Fall auch durch die viel stärkere Wucherung des R.E.S. und durch eine große Blutungstendenz. Sedat nennt die Retikuloendotheliose „Monocytenleukämie", der Anschauung Aschoffs folgend, nach welcher die Monocyten dem R.E.S. entstammen.

Schlußbetrachtung.

Aus den vorstehenden Darlegungen glaube ich folgern zu dürfen, daß in unserem Falle die **„Retikuloendotheliose"** keine selbständige Erkrankung, sondern **nur eine reaktive Erscheinung** war, die durch den Granuloctenzerfall ausgelöst und durch die Behandlung mit Röntgenstrahlen und durch die Bluttransfusion vielleicht noch gesteigert sein dürfte. Wenn nach Letterer die retikulären Elemente die spezifische Eigenschaft der Neigung zur Nekrose haben, so spricht auch das Ausbleiben dieser Nekrose innerhalb der Herde von

gewucherten Retikulumzellen in der Milz dafür, daß diese Herde in unserem Falle erst kurze Zeit bestanden.

Auch die während des Lebens der Kranken von uns erwogene Annahme einer primären **„aleukämischen Lymphadenose"** mußten wir nach der Sektion fallen lassen. Die Schwellungen der Milz und der Lymphdrüsen und die vorübergehend beobachteten Infiltrate in der Gesichtshaut hatten klinisch diesen Verdacht erweckt; das Fehlen lymphocytärer Wucherungen in Knochenmark, Leber und Milz und von streifigen Herden in der Nierenrinde sprachen aber, zumal auch die Blutplättchenzahl normal war, gegen eine Lymphadenose.

Dagegen muß wohl angenommen werden, daß ein **lymphatischer Habitus** bei der Entstehung dieser Agranulocytose mitgewirkt hat (im Sinne von Aubertin) und daß sich auf diesem Boden zuerst eine **besonders geartete Infektion der Hals-Lymphdrüsen** entwickelte. Diese primäre Lymphdrüsenerkrankung verlief anfangs schleichend und erschien relativ harmlos, bis im Anschluß an dte Probeexcision einer der geschwollenen Drüsen plötzlich die unheimliche Änderung im Krankheitsverlauf eintrat. Ob nur post hoc oder propter hoc, bleibe einstweilen noch dahingestellt!

Das einzige Warnungssymtom, das uns damals vielleicht hätte veranlassen können, von dem diagnostischen Eingriff abzusehen, war die **Leukopenie**. Und so wollen wir aus dieser traurigen Erfahrung bis auf weiteres die Lehre ziehen, in Zukunft **auch bei Lymphdrüsenschwellungen** die **mit einer Leukopenie** einhergehen, **auf Probeexcisionen** solange wie nur eben möglich **zu verzichten**.

Ätiologisch nicht bedeutungslos ist vielleicht auch die bei der Sektion gefundene Lipoid- und Fettarmut der Nebennierenrinde, die ja als Speicherungsorgan für Vitamin C angesehen wird; wird doch nach Schultz beim Fehlen von Vitamin C ein schädigender Einfluß auf das Knochenmark erleichtert.

Eine Auslösung der Agranulocytose durch **Einwirkung von Arzneien** war in unserem Falle nicht wahrscheinlich. Trotzdem möchte ich auch zu dieser in den letzten Jahren viel erörterten Frage eine kurze Bemerkung machen. Wir schließen uns der Auffassung an, daß derartige Arznei-Nebenwir-

kungen nur äußerst selten vorkommen und daß sie stets eine besondere individuelle Überempfindlichkeit des Kranken gegen die betreffende Substanz als Grundlage haben. Da nun aber die Entwicklung der Allergien und die Entstehung der allergischen Reaktion **weniger von der Größe der Dosis als von der Größe des Behandlungs-Intervalles** abhängen, so erscheint die Hoffnung begründet, daß es mit dem weiteren Ausbau der von Königer inaugurierten Lehre von der **Bedeutung und der systematischen Verwertung der Behandlungs-Intervalle** gelingen wird, auch diese Gefahr ärztlicher Maßnahmen wesentlich einzuschränken.

Zusammenfassung.

Ein junges Mädchen kam wegen einer **Drüsenschwellung am Halse,** die ihr nur geringe Beschwerden machte, in ärztliche Behandlung. Im Blute war nur eine **geringe Leukopenie** nachweisbar. Um klarere Anzeichen für die Therapie zu gewinnen, wurde eine **Probeexcision** vorgenommen. Unmittelbar im Anschluß an diesen Eingriff erkrankte die Patientin mit hohem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, wodurch der Gedanke an eine Lymphogranulomatose nahegelegt wurde.

Die histologische Untersuchung der excidierten Drüse ergab jedoch nur eine ganz unspezifische Lymphadenitis.

Wegen bald danach auftretender ulcerativer Schleimhautprozesse, sowie einer Leuko- und Granulocytopenie wurde die Diagnose: **„Agranulocytose"** gestellt und es wurden nun die dementsprechenden therapeutischen Maßnahmen ergriffen.

Obwohl es sich dem Blutbilde nach nur um einen **„leichteren"** Fall von Agranulocytose handelte, konnte (trotz siebenwöchiger klinischer Behandlung) der letale Ausgang nicht verhindert werden, da die Patientin auf jede therapeutische Maßnahme **entgegen** der zu erwartenden Reaktion ansprach. So reagierte sie z. B. auf Nukleotrat und Omnadin, auch in kleinsten Dosen, mit steilem Fieberanstieg und Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Auffallend war dabei ein mehrmaliger Wechsel zwischen Milz- und Lymphdrüsenschwellung.

Die Diagnose einer **protrahiert verlaufenen Agranulocytose** wurde gestützt durch: 1. Leuko- und Granulocytopenie. 2. Sekundäre Anämie. 3. Milz- und Leberschwellung. 4. Subikterische Verfärbung der Haut. 5. Normale Thrombocytenzahl. 6. Schleimhautaffektionen.

Bei der Sektion wurde eine **stärkere retikuloendotheliale Reaktion** festgestellt und es traten Zweifel auf, ob es sich nicht vielleicht um eine Art leukämischer Retikuloendotheliose gehandelt hätte.

An Hand der Literatur wird nachgewiesen, daß bei Agranulocytose Wucherungen des R.E.S. wie in unserem Falle schon häufig beobachtet wurden und zwar als eine **sekundäre** Erscheinung. Eine Übersicht über die geschichtliche Entwicklung des Krankheitsbegriffes der Agranulocytose führte zu dem Schluß, daß hier wahrscheinlich ein Fall von Agranulocytose **bei lymphatischem Habitus** (nach Aubertin) vorlag. für dessen Erklärung es noch der nötigen Kasuistik ermangelt, weshalb die Veröffentlichung solcher Fälle erwünscht erscheint.

Aus dem Verlauf des Falles ist zu ersehen, daß die **Probeexcision** einer Drüse nicht nur bei der Lymphogranulomatose, sondern auch bei anderen Lymphdrüsenschwellungen, wenn sie z.B., wie in unserem Falle, mit einer Leukopenie einhergehen, eine große Gefahr für den Patienten bergen kann, die den diagnostischen Wert dieses Eingriffes bei weitem überwiegt.

Zur Einschränkung der **arzneilichen** Auslösung von Agranulocytosen ist zunächst eine bessere Berücksichtigung des Einflusses der Intervalle auf die Entstehung allergischer Reaktionen geboten.

Literaturverzeichnis

1. Assmann: Neue Deutsche Klinik 1930, S. 510. Lymphogranulomatose.
2. Baader u. Hopmann: D. Arch. f. kl. Med. 152, S. 182. Monozytäre Reaktion.
3. Bantz: Münchener Med. Wo. 1925, H. 7. Agranulocytose.
4. Bickel: Wiener kl. W. 1929, H. 2. Über Beziehungen zw. akuter aplastischer Anämie, akuter aleuk. Lymphadenose u. Agranulocytose.
5. Bloom: Kl. W. 1929, H. 11. Über die Monocytenfrage.
6. Bock, H. E.: Frankf. Acad. Ges. 2. 3. 37 u. Fortschr. der Ther. 1937, H. 7.
7. Coroni u. Risak: Ein Fall von subleuk. Reticuloendotheliose. Fol. Haemat. 1931, H. 45.
8. David: Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klinik 1925, H. 33.
9. Deglmann: D. med. W. 1937, Nr. 45.
10. Derischanoff: Frankf. Zeitschr. f. Path. 1931, Bd. 41. Reticuloendotheliosen.
11. Disselmeyer u. Zorn: Münch. Med. Wo. 1937, S. 247. Allergenwirkung v. Pyramidon auf den sensibilisierten Organismus.
12. Domarus: Zur Lehre v. d. Agranulocytose. Klin. W. 1929, Nr. 17.
13. Ehrich: Das Zusammenspiel der Leukocyten u. seine Störungen. Münch. Med. Wo. 1935, H. 12.
14. Feer: Schweiz. Med. Wo. 1926, Nr. 22. Beitr. z. Frage d. Agranulocytose.
15. Fein: Anginose. Berlin u. Wien 1921.
16. Feller u. Risak: Zur Kenntnis der Reticuloendotheliosen. Fol. Hämat. 1931, Heft 43.
17. Forster u. Douglas: The Lancet, July 1935. Agranulocytose.
18. Frank: Agranulocytose. Neue D. Kl. 1932, H. 4.
19. Friedemann u. Hirschfeld: Agranulocytose. D. M. Welt, 1922, H. 44.
20. „ Med. Klinik. 1923, H. 14. Agranulocytose.
21. „ Agranulocytose. Zeitschr. f. kl. Med. 1928, H. 1-3.
22. Glanzmann: Das leukämoide Drüsenfieber. Berlin 1930.
23. Grage: Münch. Med. Woch. 1937, S. 666. Agranulocytose und Pyramidonüberempfindlichkeit.
24. Hartwich: Ergebnisse der Inn. Med. u. Kinderheilkunde. 1931, Bd. 41.
25. Hellmann: Akute Bluterkrankung d. myeloischen Systems. Verh. d. Ges. f. Inn. Med. 1935.
26. Hetsch: Zur Reticuloendotheliose. Neue D. Kl. 5, 338.
27. Hisch: Agranulocytose. Neue D. Kl. 1, 139.
28. Hirsch: „ Münch. Med. Wo. 1927, H. 18.
29. „ „ Neue D. Kl. 1932, H. 1.
30. Hirschfeld: Uber chron. aleuk. Lymphadenose u. Reticuloendotheliose. Neue D. Kl. 1930.
31. Differentialdiagnose zwischen akuter leukopenischer Lymphadenose u. Agranulocytose. Neue D. Kl. 1932, H. 6.
32. Hueber: Frankf. Zeitschr. f. Path. 1930, H 40.
33. Jagic u. Klima: Zur Klinik der Lymphogranulomatose. Münch. Med. Wo. 1935, H. 12.
34. Köhler: D. Arch. f. kl. Med. 1927, Bd. 155.
35. Königer, H.: Krankenbehandlung durch Umstimmung (sog. unspezifische Therapie). Leipzig 1929, G. Thieme.

36. Kosiner: Agranulocytose. D. Med. Wo. 1932, H. 4.
37. Krahn: D. Arch. f. Kl. Med. 152, S. 182.
38. Kracke u. Parker: Jour. Lab. and Clin. Med. 1934 vix 799.
39. Krauel: Kli. Wo. 1937. Beiträge zur exper. Agr.
40. Landsberg: Kli. Wo. 1929, Nr. 11.
41. Lane: The Lancet July 1935. A case of Agranulocytosis.
42. Lauter: Agranulocytose. Med. Kl. 1924, Nr. 38.
43. Leon; „ D. Arch. f. Kl. Med. 1933, 143, H. 1-3.
44. Letterer: Aleuk. Reticuloendotheliose. Frkf. Ztschr. f. Pathol. 1924H.30.
45. Licht u. Hartmann: Agranulocytose. D. Med. Wochschr. Sept. 1925.
46. Marschik: „ Med. Kl. 1932, S. 314.
47. Morawitz u. Brugsch: „ Neue D. Kl. 1933, H. 11.
48. Naegeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. 1931.
49. Otto: Beiträge z. Gharakteristik d. Monocytenangina. Münch. Med. Welt 1935, Nr. 12.
50. Penatti u. Testolin: Hämatologicy 1932, H. 1. Nach einem Referat v. Roth a. d. Centralblatt.
51. Petri: Übet schwere Veränderungen des ges. Verdauungstractus bei der sogen. Agranulocytose. D. Med. Wo. 1924, H. 30.
52. Ranson: A case of Agranulocytic Angina. The Lancat, March. 1935.
53. Reznikoff: Adeninsulfatbehandlung der Agranulocytose. J. clin. Invest. 1933, B. 12.
54. Rohr: Aktuelle Agranulocytoseprobleme. Münch. Med. W. 1935, Nr. 12.
55. Sakurai-Kure: Kli. Wo. 1937, Nr. 16. Über die Wirkung der Eigenblutbehandlung auf Agranulocytose und ihren Wirkungsmechanismus.
56. Schilling: D. Arch. f. Klin. Med. 152, S. 181.
57. „ Med. Klin. 1932, H. 1.
58. „ Agranulocytose nach Pyramidon. Verh. d. Ges. f. Inn. Med. 1935.
59. Schittenhelm: Agranulocytose durch Arzneimittelschäden. Münch. Med. W. 1936, H. 14.
60. Schultz: Über eigenartige Halserkrankungen. D. Med. Welt. 1922, H. 44.
61. Schultz u. Jakobowitz: Agranulocytose. Med. Klin. 1925, H. 44.
62. „ Agranulocytose. Neue D. Kl. 1933, H. 11.
63. „ Akute Erkrankungen d. myel. Systems. Verh. d. Ges. f. l. Med. 1935.
64. „ Über Vit. C u. Nukleotrat. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1. 5. 36.
65. „ Infectionskrankheiten, 1936.
66. Sedat: Un cas de Réticuloendothéliosis. Schweiz. med. W. 1935, S. 232.
67. Smith: The Lancet, March 1935, S. 232.
68. Strauss: Zeitschr. f. Klin. Med. 1937. 131/546.
69. Türk: Wiener Kl. Wo. 1907.
70. Ueblinger: Begriff d. R. E. S. nach Aschoff u. Fälle v. Reticuloendotheliose. Zieglers Beitr. 83.
71. Versé: D. Med. W. 1922, S. 1495.
72. Walbach: Exper. mit Nukleotrat. Wien. Med. Wo.
73. Zadek: Zur Frage der Agranulocytose. Med. Kl. 1925, 19.

Lebenslauf

Ich, Elfriede Hartz, wurde am 11.6.1912 in Elberfeld als Tochter des Kaufmanns Karl Hartz und seiner Frau Paulina geb. Fuchs geboren. Den ersten Unterricht erhielt ich vier Jahre lang in der Privatschule von Fräulein Auguste Idel, Elberfeld. Dann besuchte ich das Städtische Oberlyzeum West und bestand an der realgymnasialen Studien-Anstalt, welche dem Lyzeum angegliedert war, die Reifeprüfung im März 1932. Ich studierte an den Universitäten Bonn, Rostock, Freiburg und Erlangen, wo ich im August 1934 das Physikum bestand. Die klinischen Semester verbrachte ich in Erlangen, Heidelberg, Köln und zum Schluß wieder in Erlangen. Am 13. November 1937 bestand ich in Erlangen das medizinische Staatsexamen.